



**HUMANE SOCIETY  
INTERNATIONAL**

## 全球疫苗检测统一标准研讨会

### ——取消 ATT 和 TABST 是一项具体的全球性成就

2019 年 3 月 19 日，罗马

人类和兽用疫苗领域的主要专家和利益相关者在罗马会面就全球统一批量释放测试要求的需要进行讨论，会议重点是取消人用疫苗的异常毒性/一般安全性（ATT/GST）测试，和兽用疫苗的目标动物批次安全性测试（TABST）。

来自阿根廷，巴西，中国，欧洲，印度，俄罗斯，南非和美国的代表参加了 2019 年 3 月的“疫苗检测标准全球化研讨会；取消 ATT 和 TABST 是一项具体的全球性成就”，由国际人道协会组织，作为 21 世纪生物医学研究（BioMed21）合作的一部分，明确取消 ATT 和 TABST 的障碍，并形成克服这些障碍的战略和路线图。

研讨会由 Klaus Cussler 博士（德国 PEI）和 Lukas Bruckner 博士（瑞士顾问）发起，他们都是欧洲药品监督管理局（EDQM）的指定专家。在会上，Cussler 博士追溯了 ATT 的历史，从其 19 世纪初开始，作为一种识别白喉血清中酚类衍生物防腐剂的工具，并将其应用到世界各地的一系列法规中，而这样做的方式和这个测试的原始目的却被人们遗忘了。

然后，他阐述了从欧洲法规（从 20 世纪 80 年代到 2019 年 1 月完全取消欧洲药典的测试）中删除 ATT 所花费的时间很长，并报告了世界卫生组织 2018 年 11 月决定停止将其纳入所有的生物制品测试的指南。

Bruckner 博士将他的演讲重点放在 TABST 上，强调了其不适合作为证明兽用疫苗安全性工具的因素。他讨论了测试的假阳性和阴性结果的固有风险，TABST 用于对通过已经经过控制良好的过程（种子批次系统，原料的广泛测试，GMP 和/或质量保证）而创建的产品进行抽样。结果显示，这些产品通常只会受到极低浓度的潜在污染物的影响。他还评论了受试动物的免疫状态及其一般健康状况对测试结果可靠性的影响。与 ATT 的情况相反，他指出从欧洲药典中取消则相对快

速的多，以及最近出版的 VICH2GL50 和 GL55 指南以及 OIE 手册“陆生动物诊断试验和疫苗 2018”作为响应全球移除 TABST 行动的积极案例。

在两位专家进行了背景介绍之后，每个参与者提供了在每个代表国家使用，放弃或删除 ATT 和 TABST 的具体细节和原因，使所有参与者对不同地区领域和法规的进行了简单的了解。

会议还专门讨论了实验室动物批次安全性试验(LABST)，即等效于 ATT 的兽药产品及其淘汰方法。欧洲已经在 1997 年将其从兽用疫苗药典专论中移除，但在其他国家，它仍然是批量释放的必要测试。VICH 已经开始为 2016 年的豁免制定具体的指导方针。

## 一、讨论与建议

信息交流的热点是关于支持删除或放弃 ATT 和 TABST 的证据的圆桌讨论，以及一些利益攸关方采取这些步骤的障碍。所代表的大多数国家已采取重大步骤，取消或放弃这两种试验，而其他国家则继续表示关切，认为取消这些试验可能对疫苗或其他产品的安全产生不利影响。

这一阶段的专题讨论会出现的包括以下要点：

### 1. 没有对取消 ATT 和 TABST 的原因达成全面一致

关于普遍共识中将 ATT 和 TABST 从疫苗批次释放试验要求中移除的主要科学方面和监管方面的原因进行了报告。然而，为了促进尚未在议程中取消这些测试的少数区域利益攸关方之间的讨论，需要进行案例研究和更有效的信息传递和沟通，从而解决具体的问题。

### 2. ATT 和 TABST 的豁免需要简化实施：

在这些检测完全不受相关法规约束的地区，疫苗行业已停止将其用于仅在这些地区销售的疫苗。但是，仍然将测试作为其法规/药典的一部分进行维护的不同国家要求制造商提交不同的程序以申请豁免。在欧洲，为了消除 ATT，制造商只需将其决定传达给监管机构；自 2013 年和 1997 年以来，TABST 和 LABST 都不属于药典的一部分。在美国，一般安全测试(GST)已从 2015 年的法规中被撤销。对于那些已经将 GST 作为生物许可的一部分的疫苗，制造商可以通过官方请求从产品签发测试中停止使用 GST，当疫苗有适当的质量保证措施时，FDA 会批准这些要求。TABST 仍是美国的一项要求，但美国农业部 CVD 已经准备好了一份备忘

录，根据支持性数据为大多数产品规定了申请豁免的途径。在印度，取消 ATT 需要建立一致性证明，以满足国家监管机构的要求。巴西正在考虑通过巴西药典委员会的工作彻底清除 ATT。已经决定将其从 5 个产品(包括破伤风疫苗、白喉疫苗和百日咳疫苗)中移除，用于下一版(2019 年 4 月)。删除 TABST 将是一个较长的过程，因为尚未开始任何具体的行动。南非决定与世界卫生组织和欧盟保持一致。从南非管理当局处获悉，国家控制实验室已完全停止体内试验，这意味着不再对批签发进行 ATT 试验。在监管机构正式接受删除 ATT 后，将对注册文件进行修改/变更。在阿根廷，除了无细胞百日咳疫苗之外，ATT 已被除去，但无细胞百日咳疫苗在下一版药典中应予以撤销。

这只是对疫苗生产和检测的不同现实的一个简要概述，然而监管领域的复杂性和分散性已经很明显，缺乏足够的协调水平也是如此。这种不均匀性的后果是，制造商在成本和复杂性方面承受了一定的压力，这对实现消除 ATT、TABST 和 LABST 产生了额外的影响。

## **二、取消 ATT 和 TABST 后对于质量和安全保障的真实和感知问题**

决定接受豁免的利益相关者依赖于示范生产的一致性、质量保证和药物警戒工具，这些工具已被证明比使用 ATT 或 TABST 识别不一致或不安全批次更加有效。然而，一些利益攸关方仍然对非动物试验的有效性表示怀疑，因为它们的具体现实和目的不仅包括污染和降解，还包括假冒产品。需要作出进一步的努力，以证明在这些情况下采用其他方法证明安全的适宜性。

## **三、定义包含共同和主动策略的路线图**

与会者一致认为有必要在加强数据和案例研究支持的关键信息的基础上制定路线图，并以全球推广此类路线图为目标，针对新的和现有的利益攸关方，参与者将通过他们自己的方式达成网络（例如 AVAREF，AU-PANVAC，DCVMN 和国家特定药典委员会和/或监管机构）。为此，国际人道协会提供援助，建议积极参与促进这一过程以及制定和实施路线图，与每个参与者合作，为每个利益相关者或机构确定有针对性的行动，从而增加讨论的机会，促进做出具体决定。最后，所有与会者都就形成战略应该所需要的基石达成了共同的想法，这些战略在对话，相互理解和信息交流中得到了全球性地加强并被确定为促进取消 ATT，TABST 和 LABST 的关键工具。

## 与会专家：

Dr. Patricia Aprea, National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (ANMAT), Argentina

Dr. Lukas Bruckner, Consultant / EDQM-nominated expert, Switzerland

Dr. Klaus Cussler, Paul-Ehrlich-Institut / EDQM-nominated expert, Germany

Dr. Sunil Goel, The Serum Institute of India, India

Dr. Marion Gruber, FDA Center for Biologics Evaluation and Research, USA

Dr. Marlies Halder, European Commission Joint Research Centre, Italy

Dr. Hongtao Jin, New Drug Safety Evaluation Center of Chinese Academy of Medical Sciences, China

Dr. Marianne Kaashoek, MSD Animal Health / VAC2VAC-nominated expert, The Netherlands

Dr. Derek Litthauer, University of Free State / National Control Laboratory, South Africa

Dr. Arthur Leonardo Lopes da Silva, ANVISA / Brazilian Pharmacopoeia Coordination (COFAR), Brazil

Dr. Elena Sakanyan, Russian Pharmacopoeia Committee, FSBI “SCEEMP” of Ministry of Health, Russia

Dr. Gautam Sanyal, Vaccines Analytics, USA

Dr. Geetha Srinivas, USDA Center for Veterinary Biologics, USA

Dr. Joris Vandeputte, International Alliance for Biological Standardization, Belgium

Dr. Dimitriy Yakunin, Moscow Laboratory of control of medicines, FSBI “IMCESACMP” Roszdravnadzor, Russia

Troy Seidle, Humane Society International, Canada

Laura Viviani, Humane Society International, Switzerland